

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gadovist 1,0 mmol/ml injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa/sylinteriampullissa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra injektionestettä sisältää 604,72 mg gadobutrolia (vastaten 1,0 mmol gadobutrolia, joka sisältää 157,25 mg gadoliniumia).

5,0 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 3 023,6 mg gadobutrolia.
7,5 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 4 535,4 mg gadobutrolia.
10 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 6 047,2 mg gadobutrolia.
15 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 9 070,8 mg gadobutrolia.
20 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 12 094,4 mg gadobutrolia.

15 ml:n sylinteriampulli sisältää 9 070,8 mg gadobutrolia.
20 ml:n sylinteriampulli sisältää 12 094,4 mg gadobutrolia.
30 ml:n sylinteriampulli sisältää 18 141,6 mg gadobutrolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 1 ml sisältää 0,00056 mmol (vastaten 0,013 mg) natriumia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa/sylinteriampullissa

Kirkas, väritön tai heikosti kellertävä liuos.

Fysikaalis-kemialliset ominaisuudet:
Osmolaliteetti 37 °C:ssa: 1 603 mOsm/kg H₂O
Viskositeetti 37 °C:ssa: 4,96 mPa s

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön. Gadovist on tarkoitettu aikuisten ja kaiken ikäisten lasten (mukaan lukien täysiaikaiset vastasyntyneet) seuraaviin tutkimuksiin:

- Varjoainetehosteinen pään ja selkärangan magneettikuvaus (MRI).
- Varjoainetehosteinen maksan tai munuaisten magneettikuvaus (MRI) potilailla, joilla erityisesti epäillä olevan tai joilla on todettu olevan paikallisia leesioita, jotta voidaan määrittää ovatko leesiot hyvän- vai pahanlaatuisia.
- Varjoainetehosteinen magneettiangiografia (CE-MRA).

Gadovist valmistetta voidaan käyttää myös koko kehon magneettikuvauksessa (MRI). Se helpottaa poikkeavien rakenteiden tai leesioiden havaitsemista sekä hyvän- ja pahanlaatuisuuden määrittäystä.

Gadovist-valmistetta saa käyttää vain, jos diagnostinen tieto on välttämätön eikä se ole saatavilla ilman varjoainetta tehdyllä magneettikuvaus (MRI).

4.2 Annostus ja antotapa

Gadovist-injektion pitäisi antaa ainoastaan magneettikuvaukseen perehtynyt terveydenhuoltoalan ammattilainen.

Antotapa

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan laskimoon antoa varten.

Tarvittava annos annetaan bolusinjektiona laskimoon. Varjoainetehostettu magneettikuvaus voidaan aloittaa välittömästi injisoinnin jälkeen (pian injektion antamisen jälkeen, riippuen käytetyistä pulssisekvensseistä ja kuvausprotokollasta).

Optimaalinen signaalin tehostuminen on havaittavissa magneettiangiografiassa valtimovaiheessa (first-pass) ja keskushermostoon liittyvissä käyttöaiheissa noin 15 minuutin kuluessa Gadovist-injektiosta (leesio/kudostyypistä riippuen).

T₁-painotteiset kuvantamissekvenssit soveltuvat erityisen hyvin varjoainetehosteisiin tutkimuksiin.

Laskimonsisäinen varjoaine tulee antaa potilaan ollessa makuuasennossa, mikäli se on mahdollista. Tämän jälkeen potilasta tulee seurata vähintään puolen tunnin ajan, koska kokemus on osoittanut, että suurin osa haittavaikutuksista ilmenee tänä aikana (ks. kohta 4.4).

Käyttöohjeet:

Tämä valmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Lääkevalmiste tulee tarkastaa silmämääräisesti ennen käyttöä. Gadovist-valmistetta ei saa käyttää, jos sen väri on voimakkaasti muuttunut tai siinä näkyy hiukkasia tai jos pakkaus on vioittunut.

Esitötetyt ruiskut:

Esitötetty ruisku otetaan pakkauksesta ja valmistellaan käyttökuntoon vasta juuri ennen pistoksen antamista. Ruiskun kärjen suojus poistetaan juuri ennen käyttöä.

Sylinteriampullit:

Valmistetta saa antaa vain siihen koulutuksen saanut henkilökunta asiaankuuluvien menetelmin ja laittein. Varjoaineiden annossa tulee aina käyttää steriiliä menetelmää. Gadovist-valmisteen annossa tulee käyttää MEDRAD Spectris[®]-tyyppistä injektoria. Laitteen valmistajan ohjeita on noudatettava.

Annostus

Pienintä annosta, jonka tehostevaikutus on riittävä diagnostisiin tarkoituksiin, tulee käyttää. Annos lasketaan potilaan painon perusteella, eikä se saa olla suurempi kuin tässä kohdassa kuvattu suositusannos yhtä painokiloa kohti.

Aikuiset

Keskushermostoon liittyvät käyttöaiheet

Annossuositus aikuisille on 0,1 mmol painokiloa kohti (mmol/kg). Tämä vastaa 0,1 ml/kg 1,0 M liuosta. Jos magneettikuva ei poikkea tavanomaisesta, mutta edelleen epäillään, että potilaalla on leesio tai jos täsmällisempi tieto vaikuttaisi potilaan hoitoon, voidaan 30 minuutin kuluttua ensimmäisestä injektiosta antaa enimmillään 0,2 ml/kg lisää.

Keskushermoston kuvantamista varten voidaan antaa vähintään 0,075 mmol gadobutrolia painokiloa kohti (vastaa 0,075 ml Gadovist-valmistetta painokiloa kohti) (ks. kohta 5.1).

Koko kehon magneettikuvaus (MRI) (paitsi MRA)

Tavallisesti annostus 0,1 ml Gadovist-valmistetta painokiloa kohden on riittävä vastaamaan kliiniseen kysymykseen.

Magneettiangiografia

Yhden kuvausalan (field-of-view) kuvantaminen: 7,5 ml, jos potilas painaa alle 75 kg; 10 ml, jos potilas painaa 75 kg tai enemmän (annokset vastaavat 0,1–0,15 mmol/kg).

Useamman kuin yhden kuvausalan kuvantaminen: 15 ml, jos potilas painaa alle 75 kg; 20 ml, jos potilas painaa 75 kg tai enemmän (annokset vastaavat 0,2–0,3 mmol/kg).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Gadovist-valmistetta tulisi käyttää potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodattumisnopeus $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ja potilailla maksansiirron perioperatiivisen jakson aikana vain huolellisen riskien ja hyötyjen arvioinnin jälkeen ja vain, jos tutkimustulos on olennainen eikä sitä voida saada magneettikuvauksessa (MRI) ilman kuvausainetta (katso kohta 4.4). Jos on välttämätöntä käyttää Gadovist-valmistetta, annos ei saa ylittää 0,1 mmol/painokilo. Yhtä annosta enempää ei pidä käyttää yhden kuvauksen aikana. Koska toistuvasta annostelusta ei ole saatavissa tietoa, uutta Gadovist-injektiota ei pidä antaa ennen kuin edellisen injektion antamisesta on kulunut vähintään 7 päivää.

Pediatriset potilaat

Annossuositus kaiken ikäisille lapsille (mukaan lukien täysiaikaiset vastasyntyneet) on 0,1 mmol gadobutrolia painokiloa kohti (tämä vastaa 0,1 ml Gadovist-valmistetta painokiloa kohti) kaikissa käyttöaiheissa (ks. kohta 4.1).

Alle 4-viikkoiset vastasyntyneet ja alle 1-vuotiaat imeväisikäiset lapset

Alle 4-viikkoisten vastasyntyneiden ja alle 1-vuotiaiden imeväisikäisten kehittymättömän munuaistoiminnan vuoksi Gadovist-valmistetta saa käyttää näille potilaille vain huolellisen harkinnan jälkeen eikä annos saa ylittää 0,1 mmol/painokilo. Yhtä annosta enempää ei pidä käyttää yhden kuvauksen aikana. Koska toistuvasta annostelusta ei ole saatavissa tietoa, uutta Gadovist-injektiota ei pidä antaa ennen kuin edellisen injektion antamisesta on kulunut vähintään 7 päivää.

Iäkkäät (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Annoksen säätämistä ei pidetä tarpeellisena. Iäkkäiden potilaiden tutkimuksissa on noudatettava varovaisuutta (katso kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Injisoihtaessa Gadovist-valmistetta pieniin laskimoihin saattaa haittavaikutuksena ilmetä punoitusta ja turvotusta.

Gadovist-valmisteen käyttöä koskevat normaalit magneettikuvaukseen liittyvät turvallisuusvaatimukset, erityisesti on vältettävä ferromagneettisia materiaaleja.

Yliherkkyysreaktiot

Kuten muidenkin laskimoon annosteltavien varjo-aineiden, myös Gadovist-valmisteen käyttöön voi liittyä anafylaktoidisia/yliherkkyys- tai muita idiosynkraattisia reaktioita, jotka tunnusomaisesti ilmenevät sydän- ja verisuoni-, hengitys- tai iho-oireina. Reaktiot voivat olla vaikeita mukaan lukien sokki. Tavallisesti potilaat, joilla on sydän- ja verensuonisairaus, ovat herkempiä vakaville tai jopa kuolemaan johtaville yliherkkyysreaktioille.

Yliherkkyysoireiden riski on suurempi seuraavissa tapauksissa:

- aiempi varjoaineen aiheuttama reaktio
- keuhkoastma
- allergia.

Potilaille, joilla on allergiatapumusta, on päätös Gadovist-valmisteen käytöstä tehtävä erityisen huolellisen riskien ja hyötyjen arvioinnin jälkeen.

Suurin osa reaktioista ilmenee puolen tunnin kuluessa annostelusta. Tämän vuoksi potilaan tarkkailua toimenpiteen jälkeen suositellaan.

Yliherkkyysoireiden hoitoon tarvittavat lääkevalmisteet sekä valmius hätätoimenpiteiden suorittamiseen ovat tarpeen (ks. kohta 4.2).

Joissakin harvinaisissa tapauksissa on havaittu viivästyneitä anafylaktoideja reaktioita (tuntien tai päivien kuluttua) (ks. kohta 4.8).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Ennen Gadovist-valmisteen antamista kaikilta potilailta pitäisi tutkia munuaisten vajaatoiminnan mahdollisuus laboratoriotestien avulla.

Joidenkin gadoliniumia sisältävien varjoaineiden käytön yhteydessä on raportoitu nefrogeenista systeemistä fibroosia (NSF), jos potilaalla on akuutti tai krooninen vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodattumisnopeus alle 30 ml/min/1,73 m²). Maksansiirtopotilaat ovat erityisessä riskiryhmässä, koska heillä akuutin munuaisten vajaatoiminnan esiintyvyys on suuri.

Koska on mahdollista, että nefrogeenista systeemistä fibroosia saattaa esiintyä Gadovist-valmisteen käytön yhteydessä, sitä pitää käyttää vain huolellisen riskien ja hyötyjen arvioinnin jälkeen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ja maksansiirtopotilailla perioperatiivisen jakson aikana ja vain, jos tutkimustulos on olennainen eikä sitä saada magneettikuvauslaitteella (MRI) ilman kuvausainetta.

Pian Gadovist-valmisteen antamisen jälkeen suoritettu hemodialyysi saattaa olla hyödyllinen Gadovist-valmisteen poistamisessa kehosta. Ei ole näyttöä siitä, että hemodialyysin aloittaminen potilailla, jotka eivät tavallisesti saa hemodialyysihoitoa, ehkäisisi tai hoitaisi nefrogeenista systeemistä fibroosia.

Vastasyntyneet ja imeväisikäiset

Alle 4-viikkoisten vastasyntyneiden ja alle 1-vuotiaiden imeväisikäisten kehittymättömän munuaistoiminnan vuoksi Gadovist-valmistetta saa käyttää näille potilaille vain huolellisen harkinnan jälkeen.

Iäkkäät

Koska iäkkäillä henkilöillä gadobutrolin munuaishuuhdistus saattaa olla heikentynyt, on erityisen tärkeää tutkia 65-vuotiailta ja sitä vanhemmilta potilailta munuaisten vajaatoiminnan mahdollisuus.

Kouristusalttius

Kuten muiden gadoliniumia sisältävien varjoaineiden käytön yhteydessä tulee erityistä varovaisuutta noudattaa annettaessa valmistetta potilaille, jotka saavat herkästi kouristuskohtauksia.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) yhdessä annoksessa (laskettuna annoksesta, joka on annettu 70 kg painavalle henkilölle) eli valmiste ei sisällä olennaista määrää natriumia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole saatavilla tietoa gadobutrolin käytöstä raskaana olevilla naisilla. Eläinkokeet ovat osoittaneet reproduktiivista toksisuutta toistetusti annetuilla suurilla annoksilla (katso kohta 5.3). Gadovist-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila edellytä gadobutrolin käyttöä.

Imetys

Gadoliniumia sisältävät varjoaineet erittyvät äidinmaitoon hyvin pieninä määrinä (katso kohta 5.3). Kliinisillä annoksilla vaikutuksia vauvaan ei pidetä todennäköisinä, koska maitoon erittyvät määrät ovat pieniä ja imeytyminen suolistosta heikkoa. Päätös jatkaa rintaruokintaa tai keskeyttää se 24 tunnin ajaksi Gadovist-valmisteen annon jälkeen on lääkärin ja imettävän äidin harkittavissa.

Hedelmällisyys

Eläinkokeet eivät viittaa hedelmällisyyden heikkenemiseen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Gadovist-valmisteen kokonaisturvallisuusprofiili perustuu yli 6 300 potilaan tietoihin kliinisistä tutkimuksista ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen saatuihin tietoihin.

Yleisimmin havaittuja haittavaikutuksia ($\geq 0,5\%$) Gadovist-valmistetta saaneilla potilailla ovat päänsärky, pahoinvointi ja heitehuimaus.

Vakavimmat haittavaikutukset Gadovist-valmistetta saaneilla potilailla ovat sydämenpysähdys, ja vaikea anafylaktoidinen reaktio (mukaan lukien hengityspysähdys ja anafylaktinen sokki).

Viiästyneitä anafylaktoideja reaktioita (tuntien tai jopa useamman päivän kuluttua) on havaittu harvoin (ks. kohta 4.4).

Suurin osa haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Gadovist-valmisteen käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa, jossa ne on luokiteltu MedDRA-järjestelmän mukaan elinryhmittäin. Taulukossa on käytetty sopivinta MedDRA-termiä kuvaamaan tiettyä haittavaikutusta ja sen synonyymejä ja sairauksiin liittyviä muita tiloja.

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on ryhmitelty seuraavien yleisyysmääritelmien mukaan: yleiset: $\geq 1/100$, $< 1/10$, melko harvinaiset: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$ ja harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$). Valmisteen markkinoille tulon jälkeen saaduissa raporteissa tunnistetut haittavaikutukset, joiden esiintymistiheyttä ei voitu arvioida, on listattu otsikon ”Tuntematon” alle.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Kliinisistä tutkimuksista ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset Gadovist-valmistetta käyttäneillä potilailla

Elinjärjestelmä	Esiintyvyyksi			
	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tunte maton
Immuuni-järjestelmä		Yliherkkyys / anafylaktoidi reaktio*# (esim. anafylaktoidi sokki [§] *, verenkierron romahtaminen [§] *, hengityspysähdys [§] *, keuhkoeedeema [§] *, bronkospasmi [§] , syanoosi [§] , suunielun turvotus [§] *, kurkunpään turvotus [§] , hypotensio*, kohonnut verenpaine [§] , rintakipu [§] , urtikaria, kasvojen turvotus, angioedeema [§] , sidekalvotulehdus [§] , silmäluomien turvotus [§] , punoitus, liikkahikoilu [§] , yskä [§] , aivastelu [§] , polttava tunne [§] , kalpeus)		
Hermosto	Päänsärky	Huimaus Makuaistin häiriö Parestesia	Tajunnan menetys* Kouristelu Parosmia	
Sydän			Sydämen tiheälyöntisyys Sydämentykytys	Sydänpysähdys*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus*		
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi	Oksentelu	Kuiva suu	
Iho ja ihonalainen kudokset		Eryteema Kutina (mukaan lukien yleistynyt kutina) Ihottuma (mukaan lukien yleistyneet makulaariset ja papulaariset iho-oireet ja kutiava ihottuma)		Nefrogeeninen systeeminen fibroosi (NSF),
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat		Injisointipaikan kipu Injisointipaikan reaktio ⁰	Huonovointisuus Kylmyden tunne	

Esiintyvyyksi				
Elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tunte maton
		Lämmön tunne		

* Näistä haittavaikutuksista hengenvaarallisia ja/tai kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu.

Yksikään yksittäinen kliinisissä tutkimuksissa tunnistettu haittavaikutus, joka on lueteltu yliherkkyyks-/anafylaktoidin reaktion alla, ei ollut yleisempi kuin harvinainen (paitsi urtikaria).

§ Yliherkkyyks-/anafylaktoideja reaktioita raportoitu ainoastaan valmisteen markkinoille tulon jälkeen ilmoitetuissa tiedoissa (esiintymistiheys ei ole tiedossa).

⁰ Pistoskohdan reaktioita (erilaisia) kuvaavat seuraavat termit: pistoskohdan ekstravasaatio, pistoskohdan polttelu, pistoskohdan kylmyys, pistoskohdan kuumuus, pistoskohdan eryteema tai ihottuma, kipua pistoskohdassa, pistoskohdan verenpurkauma.

Allergiaan taipuvaiset potilaat saavat muita useammin yliherkkyyksreaktioita.

Yksittäisiä nefrogeenisen systeemisen fibroosin (NSF) tapauksia on raportoitu Gadovist-valmisteen käytön yhteydessä (katso kohta 4.4).

Gadovist-valmisteen annon yhteydessä on havaittu munuaisten toimintaa kuvaavien arvojen vaihtelua mukaan lukien seerumin kreatiniinipitoisuuden kasvua.

Pediatriset potilaat

138 lapsipotilaalla (iältään 2-17 vuotta) ja 44 lapsipotilaalla (iältään 0-< 2 vuotta) suoritettujen kahden faasin I/III kerta-annostutkimuksen perusteella (ks. kohta 5.1) haittavaikutusten yleisyys, tyyppi ja vaikeusaste kaiken ikäisillä lapsilla (mukaan lukien täysiaikaiset vastasyntyneet) ovat yhdenmukaisia tunnetun aikuisten haittavaikutusprofiilin kanssa. Tämä on varmistettu yli 1 100 lapsipotilaalla faasin IV tutkimuksessa sekä markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ihmisillä tutkittu maksimaalinen vuorokausiannos on 1,5 mmol gadobutrolia painokiloa kohti. Kliinisen käytön yhteydessä ei toistaiseksi ole raportoitu oireita yliannoksen aiheuttamasta myrkytyksestä.

Vahingossa otetun yliannoksen yhteydessä varotoimenpiteenä suositellaan sekä sydämen ja verisuonten toiminnan (EKG mukaan lukien) että munuaisten toiminnan seuranta.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla Gadovist voidaan poistaa yliannostuksen yhteydessä hemodialyysin avulla. Kolmen hemodialyysikerran jälkeen noin 98 % varjoaineesta on poistunut elimistöstä. Kuitenkaan ei ole mitään todisteita siitä, että hemodialyysin käyttö soveltuisi nefrogeenisen systeemisen fibroosin (NSF) ehkäisemiseen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paramagneettiset kuvausaineet. ATC-koodi: V08C A09

Vaikutusmekanismi

Kontrastin tehostuminen magneettikuvauksessa perustuu gadobutroliin, joka on gadoliniumin(III) ja makrosyklinen ligandi dihydroksi- hydroksimetyyli-propyyli-tetra-atsa-syklododekaani-triasetaattihapon (butroli) muodostama non-ioninen kompleksiksi.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Gadobutrolin relaksiivisuus ihmisen verestä/plasmasta in vitro mitattuna fysiologisissa olosuhteissa ja kliinisesti merkitseville kenttävoimakkuuksilla (1,5 ja 3,0 T) on 3,47–4,97 l/mmol/sek.

Kliinisessä työssä käytettyinä annoksina gadobutrolin voimakas relaksiivisuus lyhentää protonien relaksaatioaikoja kudostenesteessä.

Gadobutrolikompleksin säilyvyyttä on tutkittu in vitro fysiologisissa olosuhteissa (luonnollisessa ihmisen seerumissa, pH 7,4 ja 37 °C) 15 päivän aikana. Gadobutrolista vapautuneiden gadolinium-ionien määrät alittivat kvantitatiivisen analyysin rajan 0,1 mooliprosenttia gadoliniumin kokonaismäärästä, mikä on osoitus gadobutrolikompleksin hyvästä säilyvyydestä tutkituissa olosuhteissa.

Kliininen teho

Keskeisessä faasin III maksatutkimuksessa keskimääräinen herkkyys ennen ja jälkeen Gadovist-varjoainetehosteisen magneettikuvauksen oli 79 % ja tarkkuus 81 %, kun tarkasteltiin leesioiden löytymistä ja epäiltyjen pahanlaatuisten maksaleesioiden luokittelua (potilaskohtainen analyysi).

Keskeisessä faasin III munuaistutkimuksessa keskimääräinen herkkyys oli 91 % (potilaskohtainen analyysi) ja 85 % (leesiokohtainen analyysi) luokiteltaessa pahan- ja hyvänlaatuisia munuaisleesioita. Keskimääräinen tarkkuus potilaskohtaisessa analyysissä oli 52 % ja leesiokohtaisessa analyysissä vastaavasti 82 %.

Maksatutkimuksessa herkkyys parani 33 %, kun verrataan ennen varjoaineen käyttöä saatua tulosta yhdistettyyn herkkyystulokseen ennen ja jälkeen Gadovist-varjoainetehosteisen magneettikuvauksen (potilaskohtainen analyysi), ja munuaistutkimuksessa vastaavasti 18 % (sekä potilaskohtainen että leesiokohtainen analyysi). Maksatutkimuksessa tarkkuus parani 9 %, kun verrataan ennen varjoaineen käyttöä saatua tulosta yhdistettyyn tarkkuustulokseen ennen ja jälkeen Gadovist-varjoainetehosteisen magneettikuvauksen (potilaskohtainen analyysi), kun taas munuaistutkimuksessa tarkkuus ei parantunut (sekä potilaskohtainen että leesiokohtainen analyysi).

Kaikki tulokset ovat sokkoutettujen tutkimusten keskimääräisiä tuloksia.

Intraindividuaalisessa vertailevassa vaihtovuorotutkimuksessa Gadovist-valmistetta verrattiin gadoteraattimeglumiiniin (kumpikin annos 0,1 mmol/kg) 132 potilaan aivojen neoplastisten leesioiden kuvantamisessa.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli tehosteaineen – Gadovist-valmisteen tai gadoteraattimeglumiinin – asettaminen etusijalle sokkoutetun tulkitsijan keskimääräisen arvion mukaan. Gadovist-valmisteen paremmuudesta oli osoituksena p-arvo 0,0004. Tulosten mukaan Gadovist-valmiste asetettiin etusijalle 42 potilaan kohdalla (32 %), kun taas gadoteraattimeglumiini asetettiin etusijalle 16 potilaan kohdalla (12 %). Kumpaakaan tehosteainetta ei asetettu etusijalle 74 potilaan kohdalla (56 %).

Toissijaisista päätetapahtumista leesioiden suhteellinen osuus aivoissa (lesion-to-brain ratio) oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi Gadovist-valmisteen kohdalla ($p < 0,0003$). Gadovist-valmisteen tehostumaprosentti oli suurempi kuin gadoteraattimeglumiinin, ja sokkoutetun tulkitsijan kannalta ero oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,0003$).

Kontrasti-kohinasuhteen keskiarvo oli suurempi Gadovist-valmisteeseen käytön jälkeen (129) gadoteraattimeglumiiniin käyttöön verrattuna (98). Tämä ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Intraindividuaalisessa vertailevassa vaihtovuorotutkimuksessa, gadobutrolia verrattiin pienennetyllä 0,075 mmol/kg annoksella gadoteraattimeglumiiniin sen vakioannoksella 0,1 mmol/kg varjoaineella tehostetussa keskushermoston magneettikuvauksessa 141 potilaalla, joilla oli tehostuvat keskushermostoleesiot gadoteraattimeglumiinilla tehostetussa MRI:ssä. Ensisijaisia muuttujia olivat leesio-contrastin parantaminen, leesio-morfologia ja leesio-rajaus. Kolme riippumatonta sokkoutettua lukijaa analysoi kuvat. Keskimääräisen lukijan perusteella osoitettiin, että tulos ei ollut huonompi kuin gadoteraattimeglumiini tehostamattomaan kuvantamiseen verrattuna kaikilla kolmella ensisijaisella muuttujalla (vähintään 80 % tehosta säilyy). Keskimääräinen leesioiden lukumäärä oli vastaava gadobutrolilla (2,14) ja gadoteraatilla (2,06).

Pediatriset potilaat

Kahteen faasin I/III kerta-annostutkimukseen osallistui 138 lapsipotilasta, jossa heille tehtiin varjoainetehosteinen keskushermoston, maksan tai munuaisten magneettikuvaus (CE-MRI) tai varjoainetehosteinen magneettiangiografia (CE-MRA) sekä 44 lapsipotilasta (0–<2 vuotta), jossa heille tehtiin varjoainetehosteinen rutiinitutkimus mihin tahansa kehon alueelle. Diagnostinen teho ja lisääntynyt diagnostinen luotettavuus osoitettiin kaikissa tutkituissa osatekijöissä, joita tutkimuksessa arvioitiin. Lasten ikäryhmien välillä ei ollut eroa eikä verrattaessa aikuisiin. Gadovist oli hyvin siedetty näissä tutkimuksissa, ja sen turvallisuus oli samanlainen kuin aikuisilla.

Klininen turvallisuus

Haittavaikutusten tyyppiä ja määrää Gadovist-valmisteeseen käyttöaiheisiin antamisen jälkeen arvioitiin laajassa kansainvälisessä prospektiivisessä, non-interventionitutkimuksessa (GARDIAN). Turvallisuutta tarkastelemaan potilasjoukkoon sisältyi 23 708 potilasta kaikista ikäryhmistä, mukaan lukien lapsia (n = 1 142, 4,8 %) ja iäkkäitä (n = 4 330, 18,3 % ikävuosien 65 ja <80 väliltä, ja n = 526, 2,2 % ≥ 80-vuotiaita). Potilaiden ikä oli keskimäärin 51,9 vuotta.

Kaksisataakaksi potilasta (0,9 %) raportoi yhteensä 251 haittatapahtumaa, ja 170 (0,7 %) raportoi 215 tapahtumaa, jotka luokiteltiin haittavaikutuksiksi ja joista suurin osa (97,7 %) oli vaikusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Yleisimmin havaittuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (0,3 %), oksentelu (0,1 %) ja huimaus (0,1 %). Haittavaikutusprosentti oli 0,9 % naisilla ja 0,6 % miehillä. Gadobutrolin eri annokset eivät vaikuttaneet haittavaikutusten yleisyyteen. Haittavaikutuksen saaneista 170 potilaasta neljälle (0,02 %) ilmaantui vakava haittatapahtuma, ja yksi tapahtuma (anafylaktinen sokki) johti kuolemaan. Pediatrisilla potilailla haittatapahtumia raportoitiin kahdeksalla lapsella 1 142 lapsipotilaasta (0,7 %). Kuuden lapsen haittatapahtumat luokiteltiin haittavaikutuksiksi (0,5 %).

Munuaisten vajaatoiminta

Prospektiivisessä farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa (GRIP), jossa arvioitiin nefronisen systeemisen fibroosin (NSF) kehittymisen mahdollista riskiä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, Gadovist-valmisteeseen CE-MRI-kuvantamiseen hyväksytty vakioannos annettiin 908 potilaalle, joilla oli eriateinen munuaisten vajaatoiminta.

Kaikkia potilaita, mukaan lukien 234 potilasta, joilla oli vakava munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ja jotka eivät olleet saaneet muita gadolinium-pohjaisia varjoaineita, seurattiin kahden vuoden ajan NSF-tautiin liittyvien löydösten ja oireiden varalta. Nefronista systeemistä fibroosia ei kehittynyt kenellekään tutkimukseen osallistuneista potilaista.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Laskimonsisäisen annon jälkeen gadobutroli jakautuu nopeasti ekstrasellulaaritalaan. Sitoutuminen plasman proteiineihin on häviävän pientä. Ihmisillä gadobutrolin farmakokinetiikka on annosriippuvainen. Korkeintaan 0,4 mmol/painokilo annetun gadobutroliannoksen jälkeen, plasmapitoisuus pienenee kaksivaiheisesti. Annoksella 0,1 mmol gadobutrolia painokiloa kohden

mitattiin plasmassa keskimäärin 0,59 mmol/l gadobutrolia 2 minuuttia injektion jälkeen ja 60 minuuttia injektion jälkeen 0,3 mmol/l.

Biotransformaatio

Metaboliitteja ei ole havaittavissa plasmassa tai virtsassa.

Eliminaatio

Kahden tunnin kuluessa yli 50 % ja 12 tunnin kuluessa yli 90 % annetusta annoksesta on poistunut virtsassa keskimääräisen puoliintumisajan ollessa 1,8 tuntia (1,3–2,1 tuntia) vastaten munuaisteitse tapahtuvaa eliminaationopeutta. Annoksen ollessa 0,1 mmol/kg gadobutrolia keskimäärin $100,3 \pm 2,6$ % annoksesta erittyi 72 tunnin kuluessa antamisesta. Terveillä ihmisillä gadobutrolin munuaispuhdistuma on 1,1–1,7 ml/min/kg ja siten verrattavissa inuliinin munuaispuhdistumaan, mikä osoittaa että gadobutroli erittyy lähinnä glomerulusfiltraation kautta. Alle 0,1 % annoksesta eliminoituu ulosteen mukana.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Gadobutrolin farmakokinetiikka on samanlainen alle 18-vuotiailla pediatrisilla potilailla ja aikuisilla (ks. kohta 4.2).

Pediatrisilla potilailla (alle 18 vuotta) on tehty kaksi faasin I/III kerta-annostutkimusta.

Farmakokinetiikkaa arvioitiin 130:lla iältään 2–<18 -vuotiaalla pediatrisella potilaalla ja 43:lla alle 2-vuotiaalla pediatrisella potilaalla (mukaan lukien täysiaikaiset vastasyntyneet).

Gadobutrolin farmakokinetiikka oli kaiken ikäisillä lapsilla samankaltainen kuin aikuisilla johtaen samanlaisiin arvoihin pitoisuuskäyrän alapuolelle jäävässä pinta-alassa (AUC-arvo), painon mukaisessa plasmapuhdistumassa (CL_{tot}) ja jakaantumistilavuudessa (V_{ss}) sekä myös eliminaation puoliintumisajassa ja erityisnopeudessa. Noin 99 % (mediaani) annoksesta oli erittynyt virtsaan kuuden tunnin kuluessa (tämä tieto on saatu 2–<18-vuotiaiden ikäryhmästä).

Iäkkäät (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Koska iän myötä munuaisten toiminnassa tapahtuu fysiologisia muutoksia, ikääntyneillä vapaaehtoisilla (65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla) systeeminen altistus lisääntyi noin 33 % (miehet) ja 54 % (naiset) ja terminaalinen puoliintumisaika noin 33 % (miehet) ja 58 % (naiset). Plasmapuhdistuma väheni vastaavasti noin 25 % (miehet) ja 35 % (naiset). Annettu annos poistui virtsan mukana kokonaan 24 tunnin kuluttua kaikilla vapaaehtoisilla, ja tässä ei ollut eroa ikääntyneiden ja muiden vapaaehtoisten välillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla gadobutrolin puoliintumisaika seerumissa on pitkittynyt glomerulusten hidastuneen suodattumisnopeuden vuoksi. Keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika piteni 5,8 tuntiin kohtalaista vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/min) ja se piteni edelleen 17,6 tuntiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, jotka eivät saaneet dialyysihoitoa ($CL_{CR} < 30$ ml/min). Seerumipuhdistuma väheni arvoon 0,49 ml/min/kg kohtalaista vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/min) ja arvoon 0,16 ml/min/kg vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, jotka eivät saaneet dialyysihoitoa ($CL_{CR} < 30$ ml/min). Annos oli poistunut kokonaan virtsan mukana lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 72 tunnin kuluttua. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla vähintään 80 % annetusta annoksesta oli poistunut virtsan mukana 5 päivän kuluessa (ks. myös kohdat 4.2 ja 4.4).

Dialyysihoitoa tarvitsevilla potilailla gadobutroli oli poistunut lähes kokonaan seerumista kolmannen dialyysin jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisten farmakologista turvallisuutta, toistuvan annostelun toksisuutta ja genotoksisuutta selvittäneiden tutkimusten perusteella valmisteen ei ole erityistä vaaraa ihmisille.

Lääkkeen toistuva anto lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa hidasti rottien ja kaniinien sikiön kehitystä ja lisäsi rottien, kaniinien ja apinoiden sikiökuolleisuutta vain, kun kantavalle naaralle annettiin annoksia, jotka olivat 8–16-kertaisia (kehon pinta-alan mukaan) tai 25–50-kertaisia (kehon painon mukaan) ihmisille annettuun diagnostiseen annokseen verrattuna). Tiedossa ei ole vaikuttaako kerta-annos samalla tavalla.

Kerta-annoksen ja toistuvan annoksen toksisuutta koskevat tutkimukset vastasyntyneillä ja nuorilla rotilla eivät osoittaneet erityistä vaaraa käytössä kaikenikäisille lapsilla mukaan lukien täysiaikaiset vastasyntyneet ja imeväisikäiset.

Kun radioaktiivisesti merkittyä gadobutrolia annettiin laskimonsisäisesti imettäville rotille, vähemmän kuin 0,1 % annetusta annoksesta siirtyi maidon kautta poikasiin.

Rotilla oraalisen annon jälkeen imeytyminen oli hyvin vähäistä, ja se oli noin 5 % virtsaan erittyneen annosfraktion perusteella.

Prekliinisissä sydän- ja verisuoniturvallisuutta selvittäneissä farmakologisissa tutkimuksissa on annetusta annoksesta riippuen havaittu ohimenevää verenpaineen kohoamista ja sydämen supistuvuuden lisääntymistä. Näitä vaikutuksia ei ole havaittu ihmisillä.

Ympäristötutkimukset ovat osoittaneet, että gadoliniumia sisältävien kuvausaineiden pitkäikäisyydestä ja kulkeutuvuudesta johtuen ne saattavat kulkeutua veteen ja sitä kautta mahdollisesti joutua pohjaveteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalsiumnatriumbutroli
Trometamoli
Kloorivetyhappo 1N (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta (esitäytetty ruisku)

3 vuotta (sylinteriampulli)

Avatun injektioestepakkauksen kesto aika:

Tutkimuksesta käyttämättä jäänyt injektioeste on hävitettävä. Kemialliseksi, fysikaaliseksi ja mikrobiologiseksi käytönaikaiseksi säilyvyydeksi on osoitettu 24 tuntia 20–25 °C:ssa. Mikrobiologiset seikat huomioiden valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos näin ei tehdä, ovat käyttöön otetun liuoksen säilytysajat ja -olosuhteet käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Lasiset esitetyt ruiskut:

Yksi 10 ml:n esitetyt ruisku (tyypin I lasi), jossa on mäntätulppa (klooributyylilikumi) ja ruiskun kärjen suojuus (klooributyylilikumi), sisältää 5 ml, 7,5 ml, 10 ml injektioestettä.

Yksi 17 ml:n esitetyt ruisku (tyypin I lasi), jossa on mäntätulppa (klooributyylilikumi) ja ruiskun kärjen suojuus (klooributyylilikumi), sisältää 15 ml injektioestettä.

Yksi 20 ml:n esitetyt ruisku (tyypin I lasi), jossa on mäntätulppa (klooributyylilikumi) ja ruiskun kärjen suojuus (klooributyylilikumi), sisältää 20 ml injektioestettä.

Muoviset esitetyt ruiskut:

Yksi 10 ml:n esitetyt ruisku (syklo-olefiinipolymeeri), jossa on mäntätulppa (silikonoitu bromobutyylili) ja ruiskun kärjen tiiviste (termoplastinen elastomeeri), sisältää 5 ml, 7,5 ml, 10 ml injektioestettä.

Yksi 20 ml:n esitetyt ruisku (syklo-olefiinipolymeeri), jossa on mäntätulppa (silikonoitu bromobutyylili) ja ruiskun kärjen tiiviste (termoplastinen elastomeeri), sisältää 15 ml, 20 ml injektioestettä.

Sylinteriampullit:

Yksi 65 ml:n sylinteriampulli (syklo-olefiinipolymeeri), jossa on tulppa (tyypin I polyisopreeni, silikoniöljyllä silikonoitu), ruiskun kärjen suojuus (klooributyylilikumi), kova ydin (polykarbonaatti), turvakorkki (polypropyleeni) ja yhdistäjä (polykarbonaatti), sisältää 15, 20 tai 30 ml injektioestettä.

Pakkauskoot:

1 ja 5 esitetyt ruiskua

1 ja 5 sylinteriampullia

Sairaalapakkaus:

5 esitetyt ruiskua, sisältäen 5, 7,5, 10, 15, 20 ml injektioestettä

5 esitetyt sylinteriampullia, sisältäen 15, 20, 30 ml injektioestettä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tutkimuksessa käyttämättä jäänyt Gadovist-valmiste on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Jäljittämisen mahdollistava tarra (esitetyistä ruiskuista/sylinteriampulleista) tulee liimata potilasasiakirjaan, jotta käytetyn gadolinium-varjoaineen tarkka rekisteröinti olisi mahdollista. Käytetty annos pitää myös kirjata muistiin. Jos käytössä on sähköinen potilastietokanta, on potilaan tietoihin tallennettava valmisteiden nimi, eränumero ja annos.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Oy
Pansiontie 47
20210 Turku

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16261

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 5.2.2001

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.11.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.09.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gadovist 1,0 mmol/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta/cylinderampull

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 604,72 mg gadobutrol (motsvarande 1,0 mmol gadobutrol innehållande 157,25 mg gadolinium).

1 förfylld spruta med 5,0 ml innehåller 3023,6 mg gadobutrol,
1 förfylld spruta med 7,5 ml innehåller 4535,4 mg gadobutrol,
1 förfylld spruta med 10 ml innehåller 6047,2 mg gadobutrol,
1 förfylld spruta med 15 ml innehåller 9070,8 mg gadobutrol,
1 förfylld spruta med 20 ml innehåller 12094,4 mg gadobutrol.

1 cylinderampull med 15 ml innehåller 9070,8 mg gadobutrol,
1 cylinderampull med 20 ml innehåller 12094,4 mg gadobutrol,
1 cylinderampull med 30 ml innehåller 18141,6 mg gadobutrol.

Hjälpämne med känd effekt: 1 ml innehåller 0,00056 mmol (motsvarande 0,013 mg) natrium (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfyllda sprutor/cylinderampuller

Klar, färglös till blekt gul lösning.

Fysikalisk-kemiska egenskaper
Osmolalitet vid 37 °C: 1603 mOsm/kg H₂O
Viskositet vid 37 °C 4,96 mPa·s

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik. Gadovist är indicerat för vuxna och barn i alla åldrar (inklusive nyfödda):

- Kontrastförstärkning vid kranial och spinal magnetisk resonanstomografi (MRT).
- Kontrastförstärkning vid magnetisk resonanstomografi (MRT) av lever eller njure hos patienter med stark misstanke om eller påvisade fokala lesioner, för att kunna klassificera dessa lesioner som benigna eller maligna.
- Kontrastförstärkning vid magnetisk resonansangiografi (CE-MRA).

Gadovist kan även användas för MR-avbildning av patologiska förändringar vid helkroppundersökningar. Gadovist underlättar visualisering av onormala strukturer eller lesioner och gör det lättare att skilja mellan frisk och sjuk vävnad.

Gadovist ska endast användas när diagnostisk information är nödvändig och inte kan fås med icke kontrastförstärkt magnetisk resonanstomografi (MRT).

4.2 Dosering och administreringssätt

Gadovist får endast administreras av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av klinisk MRT.

Administreringssätt

Detta läkemedel är endast avsett för intravenös administrering. Erforderlig dos administreras intravenöst som bolusinjektion. Kontrastförstärkt MRT kan påbörjas omedelbart efteråt (strax efter injektionen beroende på vilka pulssekvenser som används och på protokollet för undersökningen).

Optimal signalförstärkning erhålls under arteriell första passage vid kontrastförstärkt MRA och inom ca 15 minuter efter injektionen av Gadovist vid CNS-indikationer (tiden bestäms av lesionens/vävnadens art).

T₁-viktade scanningsekvenser passar särskilt bra för kontrastförstärkta undersökningar.

Intravaskulär administration av kontrastmedel bör, om möjligt, ske när patienten ligger ned. Patienten bör hållas under uppsikt i minst 30 minuter efter administrering då erfarenheterna av kontrastmedel visar att majoriteten biverkningar inträffar inom denna tid (se avsnitt 4.4).

Anvisningar för användning:

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk.
Detta läkemedel skall inspekteras visuellt före användning.
Gadovist skall inte användas vid svår missfärgning, vid förekomst av partiklar i lösningen eller vid en defekt behållare.

Förfyllda sprutor:

Den förfyllda sprutan skall tas från förpackningen och förberedas för injektion omedelbart före administrering.
Spetslocket skall avlägsnas från den förfyllda sprutan omedelbart före användning.

Cylinderampuller:

Administrering av kontrastmedel skall utföras av kvalificerad personal med hjälp av lämplig metod och utrustning.
Steril teknik skall användas för alla injektioner med kontrastmedel. Kontrastmedlet skall administreras med hjälp av en injektor av typen MEDRAD Spectris®. Instruktioner från materialtillverkaren skall alltid följas.

Dosering

Den lägsta dosen som ger tillräcklig förstärkning för diagnostiska syften ska användas. Dosen ska beräknas utifrån patientens kroppsvikt och ska inte överstiga den rekommenderade dosen per kilogram kroppsvikt som beskrivs i detta avsnitt.

Vuxna

CNS-indikationer:

Den rekommenderade dosen för vuxna är 0,1 mmol per kilogram kroppsvikt (mmol/kg kroppsvikt). Detta motsvarar 0,1 ml/kg kroppsvikt av 1,0 M lösningen.

Om en stark klinisk misstanke om lesion kvarstår trots en normal MRT eller då mer exakt information kan påverka val av terapi, kan ytterligare en injektion ges på högst 0,2 ml/kg kroppsvikt inom 30 minuter från den första injektionen.

En dos på som minst 0,075 mmol gadobutrol per kg kroppsvikt (motsvarande 0,075 ml Gadovist per kg kroppsvikt) kan administreras för avbildning av CNS (se avsnitt 5.1).

Helkropps-MRT (förutom MRA)

Administrering av 0,1 ml Gadovist per kg kroppsvikt är i allmänhet tillräckligt för att besvara den kliniska frågan.

Kontrastförstärkt MRA:

Scanning av 1 field of view (FOV): 7,5 ml vid kroppsvikt < 75 kg; 10 ml vid kroppsvikt ≥ 75 kg (motsvarande 0,1–0,15 mmol/kg kroppsvikt).

Scanning av > 1 field of view (FOV): 15 ml vid kroppsvikt < 75 kg; 20 ml vid kroppsvikt ≥ 75 kg (motsvarande 0,2–0,3 mmol/kg kroppsvikt)

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Till patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) och till patienter i den perioperativa fasen av en levertransplantation bör Gadovist endast användas efter noggrann värdering av risk/nytta och om den diagnostiska informationen är nödvändig och inte kan fås med icke-kontrastförstärkt MRT eftersom det finns risk att NSF kan uppstå (se avsnitt 4.4). Om det är nödvändigt att använda Gadovist ska dosen inte överstiga 0,1 mmol/kg kroppsvikt. Fler än en dos ska inte användas under en undersökning. Eftersom information om upprepad administrering saknas ska injektioner med Gadovist inte upprepas om inte intervallet mellan injektionerna är minst 7 dagar.

Pediatrik population

För barn i alla åldrar (inklusive nyfödda) är den rekommenderade dosen 0,1 mmol gadobutrol per kg kroppsvikt (ekvivalent till 0,1 ml Gadovist per kg kroppsvikt) för alla indikationer (se avsnitt 4.1).

Nyfödda upp till 4 veckors ålder och spädbarn upp till 1 års ålder

Eftersom njurfunktionen hos nyfödda upp till 4 veckors ålder och spädbarn upp till 1 års ålder inte är fullt färdigutvecklad, kommer Gadovist endast att användas hos dessa patienter efter noggrant övervägande vid en dos som inte överskrider 0,1 mmol/kg kroppsvikt. Fler än en dos ska inte användas under en undersökning. Eftersom information om upprepad administrering saknas ska injektioner med Gadovist inte upprepas om inte intervallet mellan injektionerna är minst 7 dagar.

Äldre (65 år och äldre)

Ingen dosjustering anses vara nödvändig. Försiktighet ska iakttas hos äldre patienter (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid injicering av Gadovist i vener med liten lumen finns risk för biverkningar som rodnad och svullnad.

Sedvanliga säkerhetskrav för magnetisk resonanstomografi, i synnerhet uteslutande av ferromagnetiska material, gäller också vid användning av Gadovist.

Överkänslighetsreaktioner

Som med andra intravenösa kontrastmedel kan Gadovist associeras med anafylaktiska/överkänslighets- och andra idiosynkratiska reaktioner som karakteriseras av kardiovaskulära, respiratoriska eller kutana manifestationer och som sträcker till allvarliga reaktioner inklusive chock. Patienter med kardiovaskulära sjukdomar är generellt mer mottagliga för allvarliga eller till och med livshotande överkänslighetsreaktioner.

Risken för överkänslighetsreaktioner är större vid:

- tidigare reaktion mot kontrastmedel
- tidigare bronkialastma
- tidigare allergier

Hos patienter med allergisk predisponering (särskilt vid ovan nämnda tillstånd), måste en noggrann risk/nyttabedömning göras innan användning av Gadovist.

Merparten av dessa reaktioner inträffar inom 30 minuter efter administrering. Därför rekommenderas att patienten hålls under uppsikt efter undersökningen.

Läkemedel för behandling av överkänslighetsreaktioner och beredskap för akuta situationer är nödvändigt (se avsnitt 4.2).

Fördröjda reaktioner (efter timmar och upp till flera dagar) har i sällsynta fall observerats (se avsnitt 4.8).

Nedsatt njurfunktion

Före administrering av Gadovist rekommenderas att alla patienter undersöks med avseende på nedsatt njurfunktion med hjälp av laboratorieprover.

Rapporter om nefrogen systemisk fibros (NSF) har förekommit i samband med användning av vissa gadoliniuminnehållande kontrastmedel hos patienter med akut eller kronisk gravt nedsatt njurfunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Patienter som genomgår levertransplantation löper särskilt hög risk, eftersom incidensen av akut njursvikt är hög i denna grupp.

Till patienter med gravt nedsatt njurfunktion och till patienter i den perioperativa fasen av en levertransplantation bör Gadovist endast användas efter noggrann värdering av risk/nytta och om den diagnostiska informationen är nödvändig och inte kan fås med icke-kontrastförstärkt MRT eftersom det finns risk att NSF kan uppstå Gadovist.

Hemodialys kort efter administrering av Gadovist kan vara till nytta för att avlägsna Gadovist från kroppen. Det finns inga belegg som stödjer påbörjande av hemodialys för att förhindra eller behandla NSF hos patienter som inte redan genomgår hemodialys.

Nyfödda och spädbarn

Eftersom njurfunktionen hos nyfödda upp till 4 veckors ålder och spädbarn upp till 1 års ålder inte är fullt färdigutvecklad, kommer Gadovist endast att användas efter noggrant övervägande från läkarens sida.

Äldre

Eftersom renalt clearance av Gadovist kan vara nedsatt hos äldre, är det speciellt viktigt att undersöka patienter som är 65 år och äldre med avseende på nedsatt njurfunktion.

Sjukdomar med krampanfall

Liksom för andra kontrastmedel med gadolinium måste särskilda försiktighetsmått vidtas för patienter med låg kramptröskel.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos (baserat på genomsnittlig mängd administrerat till en person som väger 70 kg) d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av gadobutrol i gravida kvinnor. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter vid upprepade höga doser (se avsnitt 5.3). Gadovist skall användas under graviditet endast då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan använder gadobutrol.

Amning

Gadoliniuminnehållande kontrastmedel utsöndras i mycket små mängder i bröstmjölk (se avsnitt 5.3). Vid kliniska doser förväntas inga effekter på spädbarn på grund av de små mängder som utsöndras i mjölken och låg absorption från tarmen. Om amning ska fortsätta eller avbrytas under en period av 24 timmar efter administrering av Gadovist ska beslutas av läkaren och den ammande modern.

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på försämrad fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Den sammanlagda säkerhetsprofilen för Gadovist baseras på data från mer än 6300 patienter i kliniska studier och från övervakning efter marknadsföringen.

De vanligast observerade biverkningarna ($\geq 0,5\%$) hos patienter som ges Gadovist är huvudvärk, illamående och yrsel.

De allvarligaste biverkningarna hos patienter som ges Gadovist är hjärtstillestånd, och allvarliga anafylaktiska reaktioner (inklusive andningsuppehåll och anafylaktisk chock).

Fördröjda anafylaktiska reaktioner (från timmar upp till flera dagar efteråt) har i sällsynta fall rapporterats (se avsnitt 4.4).

De flesta av biverkningarna var av mild till måttlig intensitet.

Biverkningar som rapporterats vid användning av Gadovist kan ses i tabellen nedan. Biverkningarna klassificeras enligt organsystem (MedDRA). Den lämpligaste MedDRA-termen används för att beskriva en viss biverkning och dess synonymer och relaterade tillstånd.

Biverkningar från kliniska studier klassificeras enligt sina frekvenser. Frekvensgrupperingarna definieras enligt följande: vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$). Biverkningar som endast identifierats efter marknadsföringen och vars frekvens inte kunnat fastställas, listas under ”ingen känd frekvens”.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar eller efter marknadsföring hos patienter som behandlats med Gadovist

Organklass	Frekvens			
	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner /anafylaktisk reaktion * # (t.ex. anafylaktisk chock ^{§*} , cirkulatorisk kollaps ^{§*} , andningsuppehåll ^{§*} , pulmonellt ödem ^{§*} , bronkospasm [§] , cyanos [§] , orofaryngeal svullnad ^{§*} , laryngealt ödem [§] , hypotension*, ökat blodtryck [§] , bröstsmärta [§] , urtikaria, ansiktsödem, angioödem [§] , conjunctivitis [§] , ögonlocksödem, rodnad, hyperhidros [§] , hosta [§] , nysningar [§] , brännande känsla [§] , blekhet [§])		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel Dysgeusi Parestesi	Medvetlöshet* Kramper Parosmi	
Hjärtat			Takykardi Palpitationer	Hjärtstillestånd
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné*		
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar	Muntorrhet	
Hud och subkutan vävnad		Erytem Prurit (inklusive generaliserande prurit) Utslag (inklusive generaliserade makulära, papulösa, kliande utslag)		Nefrogen systemisk fibros (NSF)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Reaktion vid injektionsstället ⁰ , värmekänsla	Olustkänsla Köldkänsla	

* Det har förekommit rapporter med livshotande och/eller dödlig utgång för denna biverkning.

Av de individuella symptomen på biverkningar, som listas under överkänslighetsreaktioner/anafylaktiska reaktioner och som identifierats i kliniska prövningar, var frekvensen aldrig större än ”sällsynt” (förutom urtikaria).

§ Överkänslighetsreaktioner/anafylaktiska reaktioner har identifierats endast efter marknadsföringen (okänd frekvens).

° Reaktioner vid injektionsstället (olika typer) omfattar följande termer: extravasation vid injektionsstället, brännande känsla vid injektionsstället, kyla vid injektionsstället, värme vid injektionsstället, erytem eller utslag vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, hematom.

Allergiska patienter drabbas oftare än andra av överkänslighetsreaktioner.

Enstaka fall av nefrogen systemisk fibros (NSF) har rapporterats i samband med användning av Gadovist (se avsnitt 4.4).

Fluktuationer i njurfunktionsparametrar, inklusive förhöjt serumkreatinin, har observerats efter administrering av Gadovist.

Pediatrisk population

Baserat på två singeldos fas I/III-studier med 138 pediatriska patienter i åldrarna 2–17 år och 44 patienter i åldrarna 0–<2 år (se avsnitt 5.1), förväntas biverkningarnas frekvens, typ och allvarlighetsgrad hos barn i alla åldrar (inklusive nyfödda) vara förenliga med den kända biverkningsprofilen för vuxna. Detta har bekräftats genom en fas IV studie inkluderande fler än 1100 pediatriska patienter och efter marknadsintroduktion.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Den högsta dagsdos som testats på människor är 1,5 mmol gadobutrol/kg kroppsvikt. Inga tecken på intoxikation till följd av överdos har hittills rapporterats under klinisk användning.

Som en säkerhetsåtgärd rekommenderas kardiovaskulär övervakning (EKG) och kontroll av njurfunktionen vid oavsiktlig överdosering.

Vid överdosering, hos patienter med nedsatt njurfunktion, kan Gadovist avlägsnas genom hemodialys. Efter 3 hemodialys omgångar har ca 98 % av substansen avlägsnats ur kroppen. Det finns dock inga belägg för att hemodialys är lämpligt för att förhindra nefrogen systemisk fibros (NSF).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Paramagnetiskt kontrastmedel
ATC-kod: V08C A09

Verkningsmekanism

Den kontrastförstärkande effekten förmedlas genom gadobutrol, ett icke-joniskt komplex bestående av gadolinium (III) och den makrocycliska liganden dihydroxi-(hydroxi-metylpropyl)-tetraazacyklododekan-triättiksyra (butrol).

Farmakodynamiska effekter

Relaxiviteten av gadobutrol mäts *in vitro* i humant blod/plasma vid fysiologiska förhållanden och vid kliniskt relevanta fältstyrkor (1,5 och 3,0 T), inom intervallet 3,47–4,97 liter/mmol/sekund.

I kliniska doser medför den uttalade relaxiviteten av gadobutrol en förkortning av relaxationstider hos protoner i vävnadsvätska.

Stabiliteten av gadobutrol-komplex har studerats *in vitro* vid fysiologiska förhållanden (i nativt humant serum, vid pH 7,4 och 37 °C) under en tidsperiod på 15 dagar. Mängden frisatta gadoliniumjoner från gadobutrol var under kvantifieringsgränsen på 0,1 mol% av totalt gadolinium, vilket visar hög stabilitet för gadobutrol-komplexet under de testade förhållandena.

Klinisk effekt

I en pivotal fas-III leverstudie var sensitiviteten för kombinerad pre- och postkontrast MRI för patienter behandlade med Gadovist i genomsnitt 79 % och specificiteten var 81 % för lesionsdetektion och klassifikation av misstänkt maligna leverlesioner (patientbaserad analys).

I en pivotal fas-III njurstudie var sensitiviteten i genomsnitt 91 % (patientbaserad analys) och 85 % (lesionsbaserad analys) för klassifikation av maligna och benigna njurlesioner. I genomsnitt var specificiteten i en patientbaserad analys 52 % och i en lesionsbaserad analys 82 %.

Ökningen i sensitivitet från prekontrast till kombinerad pre- och postkontrast MRI för patienter behandlade med Gadovist var 33 % i leverstudien (patientbaserad analys) och 18 % i njurstudien (patientbaserad analys liksom lesionsbaserad analys). Ökningen i specificitet från prekontrast till kombinerad pre- och postkontrast MRI var 9 % i leverstudien (patientbaserad analys) medan det inte var någon ökning i specificitet för njurstudien (patientbaserad analys liksom lesionsbaserad analys). Alla resultat är genomsnittresultat erhållna från studier blindade för granskare.

I en studie utformad som en intra-individuell, crossover-jämförelse, jämfördes Gadovist med gadoterinsyra (båda vid 0,1 mmol/kg) avseende synliggörande av kontrastuppladdning i cerebrala neoplastiska lesioner i 132 patienter.

Det primära effektmåttet var övergripande preferens för antingen Gadovist eller gadoterinsyra bland de blindade bildgranskarna. Med ett p-värde på 0,0004 visades Gadovist vara överlägsen. Gadovist föredrogs för 42 patienter (32 %), medan gadoterinsyra föredrogs för 16 patienter (12 %). För 74 patienter (56 %) gavs ingen preferens för något av kontrastmedlen.

Det sekundära effektmåttet, lesion-till-hjärna-förhållandet, befanns vara statistiskt signifikant högre ($p < 0,0003$) för Gadovist. Procentuell kontrastförstärkning var högre med Gadovist jämfört med gadoterinsyra, med en statistiskt signifikant skillnad hos den blindade bildgranskaren ($p < 0,0003$). Kontrast-till-brusförhållandet visade ett högre medelvärde efter Gadovist (129) jämfört med gadoterinsyra (98). Skillnaden var inte statistiskt signifikant.

I en studie utformad som en intra-individuell, crossover-jämförelse jämfördes en reducerad dos på 0,075 mmol/kg gadobutrol med standarddosen på 0,1 mmol/kg gadoterinsyra för kontrastförstärkt MRT av CNS hos 141 patienter med kontrastuppladdande CNS lesioner påvisade med gadoterinsyraförstärkt MRT. De primära variablerna inkluderade förbättrad kontrastförstärkning av lesionen, lesionsmorfologi och avgränsning av lesionen. Bilder analyserades av tre oberoende blindade granskare. Studiens resultat visar att gadobutrol i dosen 0,075 mmol/kg ej gav sämre resultat än

gadoterinsyra i dosen 0,1 mmol/kg för de ovan nämnda tre undersökta parametrarna (minst 80% av effekten bibehölls) baserat på den genomsnittliga granskaren. Det genomsnittliga antalet lesioner detekterade med gadobutrol (2,14) och gadoterat (2,06) var liknande.

Pediatrisk population

Två singeldos fas I/III studier hos 138 patienter som genomgått kontrastförstärkning vid magnetisk resonanstomografi av CNS, lever och njurar eller en kontrastförstärkning vid magnetisk resonansangiografi och 44 patienter i åldrarna 0–< 2 år (inklusive nyfödda) som genomgått rutinmässig kontrastförstärkning vid magnetisk resonanstomografi oavsett kroppsregion har genomförts. Alla undersökta parametrar i studierna visade på diagnostisk effekt och en ökad diagnostisk tillförlitlighet. Inga skillnader fanns mellan den pediatrika åldersgruppen vid jämförelse med de vuxna. Gadovist tolererades väl i dessa studier med samma säkerhetsprofil för gadobutrol som för vuxna.

Klinisk säkerhet

Typen och frekvensen av biverkningar efter administrering av Gadovist vid olika indikationer utvärderades i en stor internationell prospektiv icke-interventionsstudie (GARDIAN). Säkerhetspopulationen omfattade 23 708 patienter i alla åldersgrupper inklusive barn (n = 1,142; 4,8 %) och äldre (n = 4,330; 18,3 % i åldrarna 65 till < 80 och n = 526; 2,2 % var > 80 år). Medianålder var 51,9 år.

202 patienter (0,9 %) rapporterade totalt 251 biverkningar, och 170 (0,7 %) rapporterade 215 biverkningar kategoriserade som läkemedelrelaterade biverkningar, majoriteten (97,7 %) var av mild eller måttlig intensitet.

De mest vanligt dokumenterade läkemedelsbiverkningarna var illamående (0,3 %), kräkningar (0,1 %) och yrsel (0,1 %). Frekvensen av biverkningar var 0,9 % hos kvinnor och 0,6 % hos män. Det var ingen skillnad i biverkningsfrekvens beroende av dos gadobutrol. Fyra av de 170 patienterna med läkemedelsbiverkningar (0,02 %) fick svåra biverkningar, varav ett fall (anafylaktisk chock) med dödlig utgång.

Hos den pediatrika populationen rapporterades biverkningar vid 8 av 1,142 (0,7 %) barn. För sex barn klassificerades biverkningarna som läkemedelrelaterade biverkningar (0,5 %).

Nedsatt njurfunktion

I en prospektiv farmakoepidemiologisk studie (GRIP), för att bedöma omfattningen av potentiell risk för utveckling av nefrogen systemisk fibros (NSF) hos patienter med nedsatt njurfunktion, fick 908 patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion Gadovist i godkänd standarddos för kontrastförstärkt MRT.

Alla patienter, inklusive 234 med allvarligt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) som inte hade fått andra gadoliniumbaserade kontrastmedel följdes under loppet av två år för tecken och symtom på NSF. Ingen patient som deltog i studien utvecklade NSF.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Distribution

Efter intravenös administration fördelas gadobutrol snabbt i det extracellulära rummet. Plasmaproteinbindningen är försumbar. Gadobutrols farmakokinetik hos människor är dosproportionell. Vid doser upp till 0,4 mmol gadobutrol/kg kroppsvikt avtar plasmanivån bifasiskt. Vid dosen 0,1 mmol gadobutrol/kg kroppsvikt uppmättes i genomsnitt 0,59 mmol gadobutrol/l plasma 2 minuter efter injektionen och 0,3 mmol gadobutrol/l plasma 60 minuter efter injektionen.

Biotransformation

Inga metaboliter återfinns i plasma eller urin.

Elimination

Inom två timmar har mer än 50 % och efter 12 timmar över 90 % av den givna dosen eliminerats via urinen med en genomsnittlig terminal halveringstid om 1,8 timmar (1,3–2,1 timmar), motsvarande

elimineringshastigheten via njurarna. Vid dosen 0,1 mmol gadobutrol/kg kroppsvikt utsöndrades i genomsnitt $100,3 \pm 2,6$ % av dosen inom 72 timmar efter administrationen. Hos friska personer är renal clearance av gadobutrol 1,1 till 1,7 ml min⁻¹ kg⁻¹ och därmed jämförbar med njurarnas inulineliminering, vilket indikerar att gadobutrol elimineras primärt genom glomerulusfiltration. Mindre än 0,1 % av dosen elimineras via feces.

Egenskaper hos särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för gadobutrol hos pediatrisk population < 18 år visades likna den för vuxna (se avsnitt 4.2).

Två singeldos fas I/III studier hos 138 barn och ungdomar < 18 år har genomförts. Farmakokinetiken utvärderades hos 130 pediatriska patienter i åldern 2–< 18 år och hos 43 pediatriska patienter i åldern < 2 år (inklusive nyfödda).

Den farmakokinetiska profilen för gadobutrol hos barn i alla åldrar visades likna den för vuxna beträffande värdena för area under kurvan (AUC), plasma clearance korrigerat för kroppsvikt (CL_{tot}), distributionsvolym (V), halveringstiden för eliminering och utsöndringshastighet. Mängden gadobutrol som utsöndrades i urin inom 6 timmar efter administration var 99 % (median) av administrerad dos (denna information är härledd från åldersgruppen 2–< 18 år).

Äldre patienter (65 år och äldre)

På grund av de fysiologiska förändringar i njurfunktionen som uppträder med åldern, ökade den systemiska exponeringen hos äldre friska försökspersoner (65 år och äldre) med ca 33 % (män) och 54 % (kvinnor) medan den terminala halveringstiden ökade med cirka 33 % (män) och 58 % (kvinnor). Clearance i plasma minskade med ca 25 % (män) och 35 % (kvinnor). Uppsamlingen av den administrerade dosen i urin var klar efter 24 timmar hos samtliga friska försökspersoner och det fanns ingen skillnad mellan äldre och icke-äldre.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion är halveringstiden i serum av gadobutrol förlängd på grund av minskad glomerulär filtration. Den genomsnittliga terminala halveringstiden förlängdes till 5,8 timmar hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/min) och förlängdes ytterligare till 17,6 timmar hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion som inte får dialys ($CL_{CR} < 30$ ml/min). Medelvärde för clearance i serum är reducerat till 0,49 ml/min/kg hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/min) och till 0,16 ml/min/kg hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion som inte får dialys ($CL_{CR} < 30$ ml/min). Fullständig återsamling i urinen sågs inom 72 timmar hos patienter med mild eller måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion återfanns ca 80 % av den administrerade dosen i urinen inom 5 dagar (se även avsnitt 4.2 och 4.4).

Hos patienter som ges dialys, var gadobutrol nästan helt borta från serum efter den tredje dialysen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Upprepad intravenös behandling i reproduktionstoxikologiska studier förorsakade hämning i den embryonala utvecklingen hos råttor och kaniner och förhöjd embryonal dödlighet hos råttor, kaniner och apor vid doser som är 8 till 16 gånger (baserat på kroppsyta) eller 25 till 50 gånger (baserat på kroppsvikt) större än diagnostisk dos för människa. Det är inte känt om dessa effekter också kan induceras vid engångsadministration.

Toxikologiska endos- och flerdosstudier hos nyfödda och juvenil råttor gav inget resultat som tyder på risk för användning hos barn i alla åldrar inklusive nyfödda och spädbarn.

Mindre än 0,1 % av den administrerade dosen radioaktivt inmärkt gadobutrol, som administrerats intravenöst till diande råttor, överfördes till ungarna via mjölken.

Hos råttor var absorptionen efter oral administrering mycket liten och uppgick till ca 5 % baserat på den andel av dosen som utsöndras i urinen.

I prekliniska kardiovaskulära säkerhets- och farmakologistudier har en övergående ökning av blodtryck och hjärtkontraktilitet observerats, beroende på administrerad dos. Dessa effekter har inte observerats hos människa.

Miljöstudier har visat att gadoliniumbaserade kontrastmedels persistens och mobilitet indikerar en potential för distribution i vattenkolumnen och eventuellt i grundvatten.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalkobutrolnatrium
Trometamol
Saltsyra 1N (pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år (förfylld spruta)
3 år (cylinderampull)

Hållbarhet efter första öppnandet av behållaren:

All injektionslösning som inte används vid ett undersökningstillfälle måste kasseras. Kemisk, fysikalisk och mikrobiologisk stabilitet under pågående användning har påvisats i 24 timmar vid 20–25 °C. Från mikrobiologisk synpunkt bör läkemedlet användas omedelbart. Används det inte omedelbart vilar ansvaret för lagringstiderna under användning och omständigheterna före användningen på användaren.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsanvisningar för läkemedlet efter första öppnandet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfyllda glassprutor:

En förfylld spruta på 10 ml (typ I glas) med propp (klorbutylelastomer) och en avdragbar kapsyl (klorbutyl elastomer) innehåller 5 ml, 7,5 ml, 10 ml injektionsvätska, lösning.

En förfylld spruta på 17 ml (typ I glas) med propp (klorbutylelastomer) och en avdragbar kapsyl (klorbutyl elastomer) innehåller 15 ml injektionsvätska, lösning.

En förfylld spruta på 20 ml (typ I glas) med propp (klorbutylelastomer) och en avdragbar kapsyl (klorbutyl elastomer) innehåller 20 ml injektionsvätska, lösning.

Förfyllda plastsprutor:

En förfylld spruta på 10 ml (cykloolefinpolymer) med propp (silikoniserad av bromobutyl) och avdragbar kapsyl (termonplastisk elastomer) innehåller 5 ml, 7,5 ml, 10 ml injektionsvätska, lösning.

En förfylld spruta på 20 ml (cykloolefinpolymer) med propp (silikoniserad av bromobutyl) och avdragbar kapsyl (termonplastisk elastomer) innehåller 15 ml, 20 ml injektionsvätska, lösning.

Cylinderampuller:

En cylinderampull på 65 ml (cykloolefinpolymer) med en kolvpropp (polyisopren, typ I, silikoniserad med silikonolja), ett spetslock (klorbutyl gummi), en hård kärna (polykarbonat), ett skyddslock (polypropylen) och en mutter till lekare (polykarbonat) innehåller 15, 20 eller 30 ml injektionsvätska, lösning.

Förpackningar:

1 och 5 förfyllda sprutor

1 och 5 cylinderampuller

Sjukhusförpackning:

5 förfyllda sprutor med 5, 7,5, 10, 15, 20 ml injektionsvätska, lösning.

5 förfyllda cylinderampuller med 15, 20, 30 ml injektionsvätska, lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den kontrastmedelslösning som inte förbrukas vid en patientundersökning skall kasseras. Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Den avtagbara spårningsetiketten på de förfyllda sprutorna/cylinderampullerna ska fästas i patientjournalen för att möjliggöra noggrann dokumentering av vilket gadoliniuminnehållande kontrastmedel som använts. Dosen som använts ska också dokumenteras. Vid elektronisk journalföring ska produktnamn batchnummer och dos anges i den elektroniska patientjournalen.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer Oy
Pansiovägen 47
20210 Åbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16261

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 5.2.2021

Datum för förnyat godkännande: 29.11.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06.09.2022